### (19) B 本国特所 (J P) (12) 公 表 特 許 公 報 (A)

(11)特許出顧公表書号

特表平6-505733

第3部門第2区分

(43)公表日 平成6年(1994)6月30日

(51) Int.Cl.\*

識別配号

庁内整理番号

ΡI

A 6 1 K 31/415

7431-4C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 3 頁)

(71)出願人 スミスクライン・ピーチャム・パブリッ

ク・リミテッド・カンパニー

イギリス国ミドルセックス・ティーダブリ

(21)出顧番号 特顧平4-506405 (86) (22)出願日 平成4年(1992)3月23日 平成5年(1993)9月24日 (85) 翻訳文提出日 (86)国際出願番号 PCT/GB92/00522 (87)国際公開番号 WO92/16208 (87)国際公開日 平成4年(1992)10月1日 (31)優先権主張番号 9106278.6 (32) 優先日 1991年3月25日 (33)優先権主張国 イギリス(GB) (81) 指定菌 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, N L, SE), AU, CA, JP, KR, US

ュ8・9イーピー、プレンフォード、ニュ ー・ホライズンズ・コート(番地の表示な L) (72)発明者 ギャザード、ブライアン・ジョージ イギリス国ロンドン・エスダブリュ1、ホ ースフェリー・ロード、ディーン・ライ ル・ストリート、ザ・ウエストミンスタ

一・ホスピタル(番地の表示なし) (74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 ミクロスポリディア症の治療におけるペンゾイミダゾール駆虫薬の使用

### (57)【要約】

ミクロポリディア症の治療におけるベンゾイミダゾー ル駆虫薬の使用。

### 算なの最后

- 1. ミクロスポリディア症の地震用薬者の製造用ペンソイミダソール程止高。
- 2. ベンゾイミダゾール医血薬がアルベンダゾールである論念項1配量の使用。
- 3. 感覚される見者がヒト免疫不全ウイルス(HIV)にも底染している原文 項2記載の使用。
- 4. ミクロスポリディア家が下痢の原因となる臨後である請求項8記載の使用。

### ミクロスポリティア症の治療におけるペンプイミダゾール臨虫薬の使用

朝 華 春

本発明は、ミクロスポリディアによって引き起こされる疾患の治療、特に、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染している患者の下痢の治療における、ある 種のペンソイミダゾール化合物の使用に関する。

動物が感染するプロトゾア・ミクロスポリディア(protozos elcrosporidia)は500種度を組える。急性免疫不全症候等(AIDS)の出現までは、ヒト島 物は珍しく、1、2件の脳長および筋炎に限られていた。しかしながら、質定、 ミクロスポリディア症は、HIV感染物性の小腿において共産しており、下臭の 個因と考えられる。アメリカ合衆類における最近の研究では、下鼻の種因として 他の胸脈体が暴露されていない血をの3分の1は、空器生物材中にミクロスポリ ディア病脈降を持つことが判明した [ヒューマン・パッソロジー (Hossas Pathology)、1980、21(5)、475-82]。最近、英国の研究では、 弁常に重似の形態が得られた [ピーコック (Pessock) ら、ジャーナル・オブ・ クリニカル・パッソロジー (J. Clia, Path, ) 1981、印刷中1。しかしなが ら、ミクロスポリディア病が下痢の臓器において病故体的重要性を育するもので あるという患等な証拠は、好途な化学的治療剤でこの垂生物を全域させる能力、 または、別点として、好道な物等をデルの開発を必要とする。かかる好道な化学 的治療剤は、現在でも、人手可能ではない。

本見明は、この要求を満足するものであり、第1の施策において、ヒト免疫不 生ウイルス (H1V) に感染している患者における、ミクロスポリディア症の治 使用、特に、何えば、下痢の原因となるミクロスポリディア症のようなミクロス ポリディア症の治療用薬物の因素において使用するためのペンソイミダソール最 虫薬アルベンダゾールを提供するものである。

より広範囲の整備において、本発明は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感

励している患者における、ミクロスポリディア度の治療用、特に、下痢の原因となるミクロスポリディア度のようなミクロスポリディア症の治療の製造において使用するためのペンソイミダゾール個虫薬を強供するものである。

「ペンゾイミダゾール幅虫属」なる層は、広範駆虫属として作用することが知 られているいずれのペンゾイミダゾール合有無額をも含むことを意図する。例え は、かかる化合物としては、アルベンダゾールに加えて、フェンベンダゾール、 オキシベンダゾール、メベンダゾールおよびパルベンダゾールが挙げられる。

きらなる節様では、本発明は、ミクロスポリディア症の治療が必要な対象に、 何えばアルベンダゾールのようなベンソイミダゾール狙虫裏の有効量を投与する ことからなる、ミクロスポリディア症の治療方法を提供する。特に、本発明は、 とト免疫不全ウイルス(HIV)に感染している患者において、ミクロスポリディ ア症、例えば、下痢の即因となるミクロスポリディア症の治療方法を提供する。 本発明で使用する場合、低性剤は、標準的な延減組成物、例えば使剤組成物に 動剤化られる。

 新性期の肝道な用量は、1日白た9100~5000mの転間であり、核化合物は、症状を処置し、かつ、患者の感染からの解放を規則することが必要である 限りは、1個以上の離散性後与単位で、1日1回または2回、登与される。凡量 計画性のサイズ、四数および期間は、もちろん、感染の重異度に左右されるであるう。

### 館果

下痢を有し、空間生物でミクロスポリディア配を示した5体のHIV感染器体で研究を行った。

放取者をアルベンダソール(400m、b.i.d.)で、1週間以内で処置し、 6体のうち5体は、下病が完全になくなるという劇的な症例性改善があり、体質 低下が配上された。胎線として、2体の患者は、傘下原性の原因で死亡し、1ヵ 月の治療を充了した残りの4体のうち2体は再発した。

これらの患者のうちのも体において治療の後に行った空間生後によって、ミク

ロスポリディア病の微鏡の配能が示されるが、明らかな成熟は臨止され、その結 基、務定なメロント別が見られるが、成熟均子はない。 COLUMN DESIGNATION IS NOT THE Jot.El.S A 51 E 31/415 & Personal Manager A 61 K let.01.5 Description (an extension of the latest description in the Palls Country of the C i corandità i i se seriouri. Consel Barne, <sup>y</sup> sis alues, sun appens, é às alues passes <sup>y</sup> ----Chance Homan. " on solven, one opening of the chan promoted PR.M. 4781 (CRINCING) 25 february 1864, see page 1, left-hand culum, lines 1-15
AIDS Care, volume 2, no. 4, 19 becamber 1991, E.K. Bupdades: "Correct treatment of concernments in the february and the february 1871 (Servance 644) and the february 1871 (Servance 644) and the february 1971 (Servance 644) and 1871 (Servance 1-4 1-4 To principal state of the state The state of the s T in the first party is an incident of the first party in the contract of the cont 74 JUL 1992 01-06-1992 Mose N. KLEPS EVERPLAN PATENT OFFICE

-3

	AND PERSONAL PROPERTY	AM 12/00[22
-	desired in the control of the contro	
1		
P.,2	J. Probazos), solame 36, no. 6, 1971. Society of Probazoslogists, 1981 E.U. Cameing et al.: Pla victo and fa vive investigations of busine microsporidiz <sup>6</sup> , pages 531-655, see page 544	1,2
- 1	micresporidir, pages 531-535, see page 534	
	•	}
		ļ
- 1		
- 1		
- 1	·	
		-
		- 1

. . . . . . . .

GB 9200522 SA 57702

This cases that the paper leading procision strategy to the paper described shall be the observable and blackfasted commit and the analysis of the control of the paper of the paper of the control of the paper of t

		7	Prince Smally managery	Pathodas
FR-H-			None	
-		·		
	*			
		Bald brown of the Pro-	- Annual Pettor House	

- 3 -

## **PCT**

÷.;

## WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION International Bureau



MITERIATIONAL AFFEIGATION FOBEIS	SHED	UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(51) International Patent Classification <sup>5</sup> :		(11) International Publication Number: WO 92/16208
A61K 31/415	A1	(43) International Publication Date: 1 October 1992 (01.10.92)
(21) International Application Number: PCT/GE (22) International Filing Date: 23 March 1992		Smith Kline Reecham Mundelle Walver Corder City
(30) Priority data: 9106278.6 25 March 1991 (25.03.91) (71) Applicant (for all designated States except US): KLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).	SMIT	ns (European patent), MC (European patent) NI (Furo-
(72) Inventor; and (75) Inventor; Applicant (for US only): GAZZARD George [GB/GB]; The Westminster Hospital, D Street, Horseferry Road, London SW1 (GB).	), Bria Sean Ry	pean patent), SE (European patent), US.  Published  With international search report.
(54) Title- LISE OF DENZIMIDAZOLE ANTIFICIAL		
	INTIC .	IN THE TREATMENT OF MICROSPORIDIAL INFECTIONS
(57) Abstract		
The use of a benzimidazole anthelmintic in the t	treatme	nt of microsporidial infection.
		j
•		·
		·

### FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT'	Austria	FI	Pinland	Mi	Mali
AU	Australia	FR	France	MN	Mongolia
BB	Barbades	GA	Clabon	MR	Mauritunia
BE	Belgium	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NL	Netherlands
BC	Bulgaria	GR	Greece	NO	Norway
LB	Benin	HU	Hungary	PL	Poland
BR	Brazil	ŧE.	Ireland	RO	Romania
CA	C'unada	iT	Italy	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	JP	Japan	SD	Sudan
CC	Cungo	KP	Democratic People's Republic	SE	Sweden .
CH	Switzerland		of Korea	SN	Scregal
CI	('ôte d'Ivoire	KK	Republic of Korea	รย	Soviet Union
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	TD	Chad
C?	Camboslovakia	LK	Sri Lanka	TC	Toro
DE	Germany	LU	Luxenibourg	US	United States of America
DK	Denmark	MC	Monaco		
ES	Spain	MG	Maduonscar		

WO 92/16208 PCT/GB92/00522

-1-

USE OF A BENZIMIDAZOLE ANTHELMINTIC IN THE TREATMENT OF MICROSPORIDIAL INFECTIONS

The present invention relates to the use of certain benzimidazole compounds in the treatment of diseases caused by microsporidia organisms, in particular the treatment of diarrhoea in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV).

There are more than 500 species of the protozoa Until the advent of microsporidia which infect animals. 10 acquired immune deficiency syndrome (AIDS) human infection was rare and confined to one or two cases of encephalitis Now, however, microsporidium infection is and myositis. common in the small intestine of HIV infected individuals 15 and is thought to cause diarrhoea. In a recent study in the USA a third of patients in whom no other pathogen as a cause of diarrhoea had been uncovered, were found to have microsporidiosis infection in jejunal biopsy material (Human Pathology, 1990, 21(5), 475-81). Very similar figures were recently obtained in a UK study (Peacock et al., J. Clin. 20 However, positive proof that Path. 1991, in press). Microsporidiosis is of pathogenic importance in the development of diarrhoea requires the ability to eradicate this organism with suitable chemotherapeutic agents or, alternatively, the development of suitable animal models. 25 Such suitable chemotherapeutic agents have, until now, not been available.

The present invention fulfils this need and provides in a first aspect, the benzimidazole anthelmintic albendazole, for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of microsporidia infections, in particular in the treatment of microsporidia infection, for example diarrhoeacausing microsporidial infection, in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

In a broader aspect, the invention provides a benzimidazole anthelmintic for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of microsporidia infections, in particular in the treatment of microsporidia infection, for example diarrhoea-causing microsporidia infection, in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

The term 'benzimidazole anthelmintic' is intended to

include any benzimidazole containing agent which is known to

act as a broad spectrum anthelmintic. For example, in

addition to albendazole, such compounds include

fenbendazole, oxibendazole, mebendazole and parbendazole.

In a further aspect the present invention provides a method of treatment of microsporidial infection which comprises administration to a subject in need thereof of an effective amount of a benzimidazole anthelmintic, for example albendazole. In particular the invention provides a method for the treatment of microsporidial infection, for example diarrhoea-causing microsporidial infection, in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

When used in the present invention, the active agent is formulated in a standard pharmaceutical composition, for example in a tablet composition.

Suitable doses of active agent will be in the range of from 100 to 5000mg per day, the compound being administered in one or more discrete dosage units, once or twice a day, for as long as is necessary to treat the condition and maintain the patient free of infection. The size, frequency and duration of the dosage regimen will, of course, depend on the severity of the infection.

### RESULTS

A study was carried out on 6 HIV infected individuals with diarrhoea and proven microsporidial infection on jejunal biopsy.

The patients were treated with albendazole (400mg, b.i.d.) and within 1 week, 5 of the 6 had had dramatic symptomatic improvement with complete loss of diarrhoea and arrested weight loss. Subsequently, two patients died of non-diarrhoeal causes and of the remaining 4 who completed one month's treatment, two relapsed.

Jejunal biopsies performed following therapy in five of these patients have shown continuing evidence of Microsporidiosis but an apparent maturation arrest so that frequent meronts are seen but mature spores are not.

### CLAIMS:

- A benzimidazole anthelmintic for use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of microsporidial infection.
  - 2. The use according to claim 1 in which the benzimidazole anthelmintic is albendazole.
- 10 3. The use according to claim 2 in which the patient treated is also infected with human immunodeficiency virus (HIV).
- 4. The use according to claim 3 in which the microsporidial infection is a diarrhoea-causing infection.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application - PCT/GB 92/00522

I. CLASSIFICATION OF SUB.	ECT MATTER (If several classification symb	ools apply, indicate all)*	
According to International Pater Int. Cl. 5	of Classification (IPC) or to both National Class A 61 K 31/415	iffication and IPC	
IL FIELDS SEARCHED			
	Minimum Documents	stion Searched <sup>7</sup>	
Classification System	Cis	ssification Symbols	
Int.Cl.5	A 61 K		
	Documentation Searched other that to the Extent that such Documents are	n Minimum Documentation Included in the Fields Searched <sup>8</sup>	
	THE STANTS		
III. DOCUMENTS CONSIDER	Document, 11 with indication, where appropriate	of the relevant passages 12	Relevant to Claim No.13
Category Citation of	Document, " with indication, where appropriate	,	
X FR,M,	4761 (CHIMETRON) 20 F see page 1, left-hand co	ebruary lumn, lines 1-15	1
E.K.	Care, volume 3, no. 4, 19 Bagdades: "Current treatm tunistic infections in HI 66, see page 464	ent di	1-4
numbe *micr Inter	nformation Service, file r 91:446850, "Treatment o osporidiosis* with albend national Conference on Ai enging Aids; Florence, IT (vol. 1); 460P. (vol. 2) le	dazole", VII ds: Science June 16-21, 1991,	1-4
considered to be of par  "E" earlier document but po filling date  "L" document which may it which is cited to estable citation or other species  "O" document referring to	peneral state of the art which is not icular relevance thisbed on or after the international row doubts on priority claim(s) or sh the publication date of another reason (as specified) an oral disclosure, ase, exhibition or or to the international filing date but	To inter document published after the intern or priority date and not in conflict with to cited to understand the principle or theoring to understand the principle or theoring to the constant of particular relevance, the clacanot be considered novel or cannot be involve an investive step document of particular relevance, the clacanot be considered to involve an investigation to comments, such combined with one or more merts, such combination being obvious a in the art.  "A" document member of the same patent far	he application out y underlying the imed invention considered to timed investion time step when the other such docu- to a person skilled
IV. CERTIFICATION  Date of the Actual Completion	of the International Search	Date of Mulling of this International Ser	irch Report
01-06		74 JUL 19	
International Searching Author	iy PEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer  Mine N. KUIPER	A series

International Application Page 2
PCT/GB 92/00522

III DOCIMEN	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)  Relevant to Claim (				
Category o	Chation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referant to Claim No.			
		1,2			
P,X	J. Protozool, volume 38, no. 6, 1991, Society of Protozoologists, 1991; E.U. Canning et al.: "In vitro and in vivo investigations of human microsporidia", pages 631-635, see page 634				
		·			
	Sectors should (James y 1965)				

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. GB 9200522

SA . 57702

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/07/92

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent de cited in seas	rco report	date	Patent family member(s)	Publica date
FR-M-	4761		None	
	- ^			•
			•	
		•		
•				
			a Patent Office, No. 12/82	
		•		